



Facultad de Veterinaria  
**Universidad** Zaragoza



# Trabajo Fin de

Autor/es

Director/es

Facultad de Veterinaria

---

# ÍNDICE

---

<b>1. RESUMEN/ABSTRACT .....</b>	<b>2-3</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4-5</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS .....</b>	<b>6</b>
<b>4. METODOLOGÍA.....</b>	<b>7</b>
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>8-19</b>
5.1. PARTICULARIDADES DE LAS CAPAS EN ÉQUIDOS.....	8-11
5.2. QUÉ ES UN MELANOMA.....	11-13
5.3. PRINCIPALES CAUSAS DE APARICIÓN EN ÉQUIDOS.....	14
5.4. ASPECTOS GENÉTICOS RELEVANTES .....	14-15
5.5. MACROSCOPÍA Y MICROSCOPÍA .....	16-17
5.6. POSIBLES TRATAMIENTOS.....	17-19
<b>6. CONCLUSIONES GENERALES / GENERAL CONCLUSIONS....</b>	<b>20</b>
<b>7. VALORACIÓN PERSONAL.....</b>	<b>21</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>22-23</b>
<b>9. ANEXO 1 .....</b>	<b>24-26</b>

## 1. RESUMEN / ABSTRACT

### 1.1 RESUMEN

Los melanomas son unos de los principales procesos neoplásicos en la especie equina, teniendo mayor prevalencia en caballos mayores y de capa torda.

Según la literatura, alrededor de un 80% de los équidos que alcanzan los 10 años de edad presentan crecimientos melanóticos y, además, se hace referencia a que una de las causas de mayor importancia para su padecimiento es la predisposición genética de animales con los pelos grises y negros, es decir tordos.

A pesar de ser un proceso neoplásico y tener capacidad de metastatizar a diversos órganos, generalmente tiene un pronóstico favorable, de tal forma que no compromete gravemente la vida del animal.

El objetivo de este trabajo será realizar una revisión bibliográfica de los melanomas en équidos centrándonos en las causas de su aparición, etiología, la relación con la base genética de animales tordos y sus posibles medidas terapéuticas.

Para llevar a cabo este trabajo se ha incluido información de libros especializados, artículos, estudios sobre la materia y bases de datos como Pubmed, Google Scholar y Science Direct. En dichas bases de datos se han utilizado palabras clave en inglés que permiten obtener el mayor número de estudios representativos. Así mismo, se ha procurado realizar la revisión de los textos más actuales con el fin de que sea un estudio novedoso y actual.

Esta recopilación de información me ha permitido concluir que, a pesar de haber avanzado a gran escala en el ámbito de la oncología con tratamientos y diagnósticos precoces, siguen existiendo casos tumorales como los melanomas donde se conoce casi todo sobre ellos pero sigue faltando un tratamiento eficaz y resolutivo para aquellos procesos que comprometen la salud del animal.

## 1.2. ABSTRACT

Melanomas are part of the main neoplastic processes in the equine species, having a higher prevalence in older horses and bulls.

Studies show that around 80% of equids that reach 10 years of age, have melanotic growths and that one of the most important causes of this disease is the genetic predisposition of animals with grey and black hairs, thrushes.

Despite being a neoplastic process and having the ability to metastasize to various organs, it generally has a favourable prognosis, in such a way that it does not seriously compromise the animal's life.

The objective of this work is to perform a literature review of melanomas in equids focusing on the causes of their appearance, aetiology, the relationship with the genetic basis of thrush animals and their possible therapeutic measures.

To carry out this work, information on specialized books, articles, studies on the subject and databases such as Pubmed, Google Scholar and Science Direct have been included. In these databases, keywords in English have been used to obtain the largest number of representative studies. Likewise, we have tried to make the revision of the most current texts in order to be a novel and current study.

This compilation of information has allowed me to conclude that despite having advanced on a large scale in the field of oncology with early treatments and diagnoses, there are still cases of tumours, such as melanomas, where almost everything about them is known but effective and resolute treatment is still lacking for those processes that compromise the health of the animal.



## 2. INTRODUCCIÓN

Los tumores en la especie equina presentan una baja incidencia en comparación con el resto de posibles patologías propias de dicha especie y con el resto de animales domésticos. Alrededor de un 50% de los procesos neoplásicos se diagnostican en piel, teniendo la mayoría de ellos origen mesenquimatoso y caracterizándose por poseer un comportamiento benigno. Dentro de los principales tumores cutáneos en caballos encontramos: sarcomas, carcinomas de células escamosas y melanomas. Estos últimos, en los cuales vamos a centrar el trabajo, son de gran importancia ya que aparecen con gran incidencia en los animales de edad avanzada y de capa torda. Distintos estudios reflejan que alrededor del 80% de los caballos de más de 10 años presentan crecimientos melanóticos. Se definen, entre las posibles causas, la predisposición genética de los animales de pelos grises y negros ya que aumenta la susceptibilidad de padecerlos. A pesar de ser un proceso neoplásico y de poseer capacidad de metastatizar a diversos órganos, generalmente tienen un pronóstico favorable, sin comprometer gravemente la vida del animal.

Como señala Willis Rupert Allan la neoplasia es “Masa anormal de tejido de crecimiento superior al normal y no coordinado con el resto y que persiste cuando acaba el estímulo”(1).

Cuando nos encontramos ante una neoplasia observamos un crecimiento tisular excesivo acompañado de una independencia del estímulo, es decir, aunque deje de actuar la causa que lo provoca sigue creciendo; y con unos mecanismos de control que, a pesar de ejercer su función, a veces no son capaces de generar una respuesta que lo detenga.

Las neoplasias se pueden clasificar según su histogénesis, comportamiento clínico o patrón de crecimiento. Haciendo referencia a la histogénesis, encontramos las neoplasias de origen epitelial a las cuales vamos a hacer referencia.

Existen diversos métodos diagnósticos para determinar qué patología neoplásica presenta el animal:

- raspados cutáneos
- citología
- tricograma
- cultivo
- antibiograma
- biopsia de piel

La biopsia de piel es un examen sencillo, rápido y sin contraindicaciones con el que se facilita el diagnóstico de enfermedades dermatológicas inflamatorias y neoplásicas como son los melanomas.

Una vez diagnosticada la neoplasia hay que diferenciar cual va a ser su comportamiento ya que de ello depende el pronóstico de vida del animal. Por un lado, están las neoplasias malignas, caracterizadas por la gran invasión que producen a células y tejidos subyacentes destruyendo toda estructura formada. Poseen gran capacidad de diseminación. Histológicamente se observa una gran diferenciación celular parenquimatosa con alteraciones morfológicas, la relación núcleo-citoplasma es 1:1, en lugar de 1:4 o 1:6 que es lo normal. Se aprecia gran actividad mitótica lo cual provoca un crecimiento celular rápido que explica su capacidad de diseminación y su capacidad de metastatizar.

Y por otro lado encontramos las neoplasias benignas, es decir, un crecimiento patológico celular o tisular autónomo e irreversible pero donde el huésped puede sobrevivir con ella. Suelen presentar un crecimiento expansivo lento, bien delimitado y generalmente encapsulado, lo cual facilita su escisión quirúrgica. Microscópicamente repiten la estructura del tejido original y no hay presencia de anaplasia ni mitosis atípicas.

El sarcoide, el carcinoma de células escamosas, los melanomas, los mastocitomas, los tumores vasculares, los hemangiomas, los hemangiosarcomas y los linfomas cutáneos son entre otros, los principales procesos neoplásicos que nos podemos encontrar en la especie equina (2–6).

### 3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Como hemos dicho anteriormente, el melanoma es un tumor de presentación habitual en el equino, en especial en los caballos mayores y de capa torda (3).

Esto hace que el conocimiento sobre la etiología de los mismos y su relación con la genética gane importancia para poder intervenir de algún modo sobre ellos para evitarlos o controlarlos.

El conocimiento de los diversos tipos y de su evolución en el animal, así como su posibilidad de metastatizar resulta interesante para poder diseñar estrategias preventivas y planes de manejo para reducir su aparición, sobre todo, para aquellos sobre los que el propietario o el veterinario puedan intervenir.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fin de grado, es revisar el conocimiento actual sobre los melanomas, su etiología, sus particularidades y los diversos tratamientos que se aplican hoy en día.

## 4. METODOLOGÍA

La metodología empleada para realizar este trabajo y de tal forma alcanzar dicho objetivo ha sido la realización de una revisión bibliográfica de los estudios epidemiológicos y trabajos disponibles sobre el tema.

Se ha buscado en libros básicos de editoriales científicas, actas de congresos de sociedades profesionales y científicas relacionadas, bases de datos como Pubmed, Science Direct y Google Scholar, Elsevier y el repositorio IVIS. Se han tenido en cuenta las publicaciones de los últimos 20 años, así como las más relevantes de años anteriores.

Entre las palabras clave utilizadas en la búsqueda de la información, realizándose la búsqueda en idioma inglés en su mayor parte, cabe destacar: equine, melanoma, epidemiology, incidence, neoplasia, oncology, cutanea.

También se han revisado libros especializados en los melanomas en las especies domésticas, obtenidos a través de la biblioteca de la Facultad de Veterinaria de Zaragoza.

A partir de todas estas bases de datos y fuentes bibliográficas, se ha realizado la búsqueda de la información necesaria para realizar la revisión bibliográfica. Concretamente en el estudio de las capas de los équidos, la importancia de esta última sobre la susceptibilidad a padecer melanomas, la definición de la enfermedad, su diagnóstico y las posibilidades terapéuticas de estos tumores.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. PARTICULARIDADES DE LAS CAPAS EN ÉQUIDOS

Cuando hablamos de la capa de un équido, nos referimos al conjunto de la coloración de los pelos mayoritariamente, ojos y piel de estos mamíferos.

Un color final de un caballo es el resultado de la interacción de diversos procesos, generalmente independientes, lo cual hace que la determinación de la capa sea complicada por el respaldo genético que conlleva.

A la hora de realizar la reseña para la identificación de un individuo, uno de los criterios que se tienen en cuenta es la capa, es decir, el color de la misma. Gracias a ella existe cierta diferenciación racial, pero se es consciente de que dentro de un mismo color existen variaciones en intensidad, degradaciones, manchas y despigmentaciones. La determinación de una capa u otra incluye la tonalidad o tonalidades fundamentales del pelaje y de la piel, la distribución de la coloración y todas las particularidades de la misma. Como inconveniente, su variación real, ya que va cambiando en función de la edad del animal y del tiempo, como es en el caso de los caballos tordos donde podemos observar una variación de pelaje desde negro hasta blanco puro pasando por moteado (7).

Desde el punto de vista histológico, las células cutáneas especializadas, los melanóforos, son capaces de generar corpúsculos pigmentarios, melanosomas, los cuales por medio de fermentos específicos generan las variantes del color.

Las melaninas las localizamos en la parte interna del pelo, donde podemos diferenciar la feomelanina que se presenta de forma esférica de color rojo y la eumelanina con pigmentos negros y pardos menos solubles que las anteriores.

La piel de los équidos tiene tres capas:

1. La epidermis, cubierta de epitelio estratificado plano queratinizado
2. La dermis, compuesta de tejido conjuntivo denso
3. La hipodermis, situada debajo de la dermis y compuesta por tejido conjuntivo laxo infiltrado de grasa.

El color de la piel y del pelo de los animales de esta especie, viene determinado por los pigmentos melánicos, los cuales están producidos por los melanocitos; por lo que, dependiendo del número, distribución, grado de melanización, hormona estimulante de melanina (MSH) y de la genética, se obtiene un color u otro.

Generalmente, animales con capas oscuras poseen mayor número de gránulos de melanina en la corteza, mientras que los de capas coloreadas tienen más cantidad de gránulos en la punta del cabello. Por el contrario, los animales de capas claras tienen muy pocos o incluso ningún gránulo en esta zona (8).

Basándonos en la descripción de Sieh (1947) (8), la distribución de la eumelanina y feomelanina en las distintas capas es diferente:

- Capa negra: en ella la eumelanina se encuentra a lo largo de toda la corteza, lo cual evita que la luz pueda atravesar el eje del pelo. Existe la peculiaridad de que aquellos animales que posean capa negra oxidada presenten tanto la feomelanina como la eumelanina en la sección transversal.

En esta capa siempre hay combinación de los dos tipos de pigmentos, pero lo que nos dará el grado de óxido del pelo será el porcentaje de pelos con mayor número de gránulos de color rojo.

- Capa alazana: los gránulos feomelánicos están distribuidos uniformemente por el cuerpo del eje del pelo, a diferencia de la capa alazana oscura, que se encuentran en la punta del pelo; y en la capa alazana clara en la cual, se concentran en la porción distal.
- Capa castaña: es la que posee mayor número de gránulos de melanina, ya que los pigmentos feomelánicos son mayores que los gránulos negros.
- Capa negra ceniza: esta capa se caracteriza por tener los gránulos eumelánicos agregados a un lado de la corteza.
- Capa cremella: presentan los gránulos feomelánicos diluidos en la punta del pelo.
- Capa torda: como hemos dicho anteriormente, la distribución de gránulos de pigmento en el pelo gris varía con el envejecimiento del animal. En animales viejos, los pelos contienen gránulos dispersos de rojo diluido o están desprovistos de gránulos. Por otro lado, en los jóvenes, los negros son predominantes sobre los rojos, los cuales aparecen en la porción distal del cabello.

## CLASIFICACIÓN DE LAS CAPAS

### ➤ CAPAS CON PIGMENTOS BÁSICOS

- NEGRA: son animales uniformemente pigmentados, de color negro tanto en piel, pelos y ojos por la eumelanina que poseen. En combinación con otros genes de dilución origina al menos 16 capas diferentes.

- ALAZANA: uniformemente pigmentada, se caracteriza por la única presencia de pelos rojos debido a la feomelanina, pero presenta eumelanina solamente en piel y ojos. Existen amplios rangos según su intensidad, brillo y tonos. Al igual que la negra, en combinación con otros genes ocasionaría 16 capas diferentes.

➤ **CAPAS SIN PIGMENTOS**

- BLANCA: esta capa se caracteriza por la despigmentación uniforme salvo en ojos, poblada de pelos blancos y acompañada de una piel rosada.
- ALBINA: dicha capa está asociada a una mutación letal. Un albino puro no tiene viabilidad genética.

➤ **CAPAS BÁSICAS MODIFICADAS**

- CASTAÑA: es una capa formada por pelos rojos con los extremos (crines, cola) negros, discontinua. Los potros pueden presentar pelos blancos y/o rojos en las crines.

➤ **CAPAS DILUIDAS DERIVADAS DE LAS DE PIGMENTOS Y MODIFICACIONES BÁSICAS**

- PALOMINA: es una capa derivada de la alazana, uniformemente pigmentada con pelos de color dorado o rubio intenso. Presenta la piel pigmentada y ojos de color claro incluso azulados.
- BAYA: proviene de la castaña, la dilución solo afecta a la feomelanina, por lo que presenta extremos negros pudiendo afectar al borde de las orejas; el resto del cuerpo presenta pelos rojos diluidos, casi dorados, con tonalidades diversas en la base y en la punta.

➤ **ALTERADORES DEL COLOR BÁSICO SIN DILUCIÓN, GENES NO DILUIDORES:**

Existen patrones de color que pueden aparecer sobre cualquier color citado anteriormente. Son independientes, pueden aparecer combinados con ellos, dentro de las capas que podemos encontrar con estas características, la más relevante es:

- TORDA: capa uniforme simple, presenta mezcla de pelos negros, rojos y blancos. Piel pigmentada y muy progresiva con la edad, encanecimiento debido a la disminución progresiva en la síntesis de la melanina.

Los potros al nacimiento pueden tener semejanza con las capas negras, alazanas, castañas, por lo que es un factor que se tiene en cuenta a la hora de realizar la reseña de un animal de estas características.

Existen cinco fases en la evolución del color de la capa torda:

1. Inicial con pelaje básico (negro)
2. Pelos blancos diseminados sobre ese pelaje básico
3. Fase de equilibrio y aparición de rodaduras (todo rodado)
4. Minoría de pelo pigmentado. A veces se agrupa en pequeñas manchas dando lugar a los tordos mosqueados o atruchados.
5. Fase blanca, más o menos completa.

La velocidad con la que se aclara, depende de diversos factores, como: propio individuo, tiempo al aire libre o la exposición al sol (7, 8).

## 5.2 QUÉ ES UN MELANOMA

Las células pueden verse alteradas por diversas causas dando lugar a enfermedades celulares cómo las acumulaciones intracelulares, las cuales entorpecen el funcionamiento de la célula.

Dichas acumulaciones pueden ocurrir de tres maneras:

1. Por la llegada a la célula de un metabolito normal
2. Por la acumulación de un producto no metabolizable anormal
3. Por la síntesis intracelular exclusiva de un producto

Dichas alteraciones y su origen deben ser estudiadas para diferenciar las posibles patologías que pueden ocasionar o enfermedades subyacentes.

La melanina, la lipofuccina, la hemosiderina y la bilirrubina pertenecen a los principales grupos de pigmentos endógenos; siendo la melanina un pigmento granular de color pardo oscuro que en condiciones normales lo encontramos en el interior de los melanocitos, en las mucosas, en la capa de Malpighi, en la retina y en las leptomeninges.

En los melanocitos encontramos la enzima tirosinasa, gracias a la cual obtenemos la melanina a partir de la tirosina; ya que esta cataliza la formación de la dihidroxifenilalina (DOPA) que se polimeriza y se acopla a las proteínas para formar la melanina.

Algunas de las lesiones cutáneas relacionadas con los depósitos intracelulares de melanina son (10):

- Melanoma cutáneo primario
- Lentigo maligno
- Melanoma de extensión superficial
- Melanoma medular
- Melanoma lentiginoso acral



En los animales, la piel es el lugar con mayor probabilidad de aparición de las neoplasias, representa alrededor del 50% de la localización de los tumores, teniendo su origen en el mesénquima y caracterizándose por un comportamiento benigno.

Todo problema dermatológico puede provocar dolor, irritación, prurito y predisposición a infecciones secundarias comprometiendo la vida normal del animal, dando lugar a problemas estéticos, gastos económicos por los tratamientos necesarios para los animales o descarte de los mismos (10–12).

Centrándonos en la especie equina, el melanoma (melanocitosis dérmica) es un proceso neoplásico muy habitual. Aparecen en animales de edad avanzada, con mayor prevalencia en aquellos que superen los 10 años de edad y que presenten la capa torda ya que el encanecimiento del manto piloso produce una diseminación de la melanosis. (13)

Diferenciando los tumores cutáneos que tienen mayor prevalencia en dicha especie animal, encontramos:

- 1) Sarcoides: son las estructuras tumorales más frecuentes en los caballos, tienen gran similitud con los papilomas y sarcomas, pero a diferencia de ellos su capacidad metastática se ve reducida y no se caracterizan por tener regresión espontánea. Su importancia radica en su agresividad local por su gran capacidad de infiltración sin extenderse a órganos internos ya que no invaden el tejido subyacente ni los vasos linfáticos. Los encontramos como imperfecciones estéticas externas.

Los encontramos en todas las razas, edades y pelajes, sobretodo en extremidades, pecho, tronco, abdomen y ciertas zonas de la cara (14).

- 2) Carcinoma de las células escamosas: es una neoplasia que se origina en los queratinocitos, suele aparecer en los párpados, membrana nictitante y en los genitales externos; provocando invasión local y con posibilidad de metastatizar lentamente. Su prevalencia aumenta con la edad, en animales con pelajes claros o con falta de pigmentación y con el incremento de la radiación solar.

Se observa una pequeña masa rugosa de coloración rosada junto con una secreción ocular que no responde a terapia (14, 15).

- 3) Melanomas: son los tumores cutáneos mayoritarios en caballos, pero en comparación con los anteriores sólo presentan una incidencia del 5-15%. Pueden aparecer en animales de todo tipo de capa, pero tienen mayor prevalencia en animales tordos con pelos blancos y negros. Y sobre todo en animales de edad avanzada. El 80% de los caballos tordos mayores de 10 años desarrollan melanomas.

Dos orígenes de dicha neoplasia podrían ser tanto mutaciones de los genes vinculados al color y el efecto de la radiación ultravioleta.

En cuanto a la localización, los encontramos mayoritariamente en la base de la cola, región perianal, genitales y alrededor de las orejas; aunque podrían aparecer en cualquier zona. (Anexo 1: imágenes 1, 2) (17,18)

Presentan una consistencia firme, pueden ser múltiples o únicos observándose con una coloración marrón oscura, negra o incluso amelanicos (5,13)

Se inician en el tejido subcutáneo, principalmente recubiertos con piel normal, pero a medida que se van desarrollando se ulceran e infectan.

Generalmente presentan un comportamiento benigno, desarrollándose lentamente; sólo un tercio de los melanomas presentan malignidad en animales mayores metastatizando a órganos internos como son los nódulos linfáticos, vasos sanguíneos, peritoneo, bazo, músculo esquelético, hígado, hueso y médula ósea.

Puede ocurrir que de forma repentina, melanomas benignos en principio, se conviertan en malignos provocando metástasis, adquiriendo gran tamaño y produciendo posibles obstrucciones o compresiones si se encuentran en la zona perianal, dando problemas para defecar y orinar (12,13).

El estudio de Metcalfe y Cols. (19) refleja una clasificación sobre los diferentes melanomas:

- Nevos melanocíticos
- Mieloma dérmico
- Melanomatosis dérmica
- Melanoma anaplásico maligno

Los nevus melanocíticos aparecen en caballos jóvenes de todas las capas y son benignos.

Los mielomas dérmicos suelen ser masas únicas que aparecen en lugares tales como, cola ventral y zona perineal en caballos tordos. En estos casos, la exéresis quirúrgica es curativa.

La melanomatosis dérmica presenta una histología prácticamente idéntica al melanoma dérmico, por lo que se diferencia clínicamente en que suelen ser lesiones múltiples y coalescentes. Aparecen en animales de avanzada edad y con mayor prevalencia en tordos. Estos tumores no son curables quirúrgicamente y presentan una tasa metabólica alta.

Por último, el melanoma anaplásico maligno aparece en animales envejecidos, pero no tiene importancia la capa del mismo. Es la forma más agresiva ya que produce metástasis generalizadas al año de su aparición (18, 19).

### 5.3. PRINCIPALES CAUSAS DE APARICIÓN EN ÉQUIDOS

La etiología es considerada incierta debido a la existencia de múltiples caracteres que favorecen su aparición. Entre ellas encontramos causas infecciosas (virales), inflamatorias, traumáticas y las anteriormente dichas y más importantes como son las radiaciones ultravioletas y las causas genéticas.

Las radiaciones ultravioletas influyen sobre la hormona estimulante de los  $\alpha$ -melanocitos, pero no explica la presencia de melanomas en regiones de la piel protegida de la luz solar como son la región perianal, anal y perineal. Recordando que son las zonas con mayor incidencia.

La susceptibilidad de padecer dicha patología, como en la mayoría de especies, es directamente proporcional al envejecimiento de los animales.

Estudios revelan que una de las causas probables es el metabolismo alterado de la melanina, ya que, en caballos con pelaje negro, blanco y gris, los gránulos de melanina no se incorporan a los folículos capilares, por lo que los pelos no se encuentran pigmentados. Ello conduce a la hiperplasia de los melanoblastos dando lugar a nuevos melanoblastos o aumentando la actividad de los mismos, lo cual produce una sobreproducción de melanina, siendo este acontecimiento el que genera la malignidad del proceso (11).

Un estudio realizado por Bengtström (21) en 296 caballos grises de la raza Lipizzaner muestra el impacto de la heredabilidad y de la aparición de tumores melanocíticos. De los 296 caballos, 148 (50%) fueron portadores de melanoma, el 75.6% tenían tumores debajo de la cola, pero solo el 4,3% estaban localizados en la región perianal. Se usó una escala de 0-5 para evaluar la gravedad de los mismos (0 → sin melanoma, 5 → tumores ulcerados que se extendieron a órganos internos y causaron signos secundarios). Se encontraron varios caballos en estadio 4 → melanoma extenso confluyente cubierto con piel y con signos de destrucción y metástasis, en los que ninguno de ellos mostró enfermedad clínica. Todo ello indica que, aunque los caballos de capa torda posean mayor susceptibilidad de padecer melanomas, la malignidad de los mismos, es menor que en caballos de colores sólidos (11, 18, 20).

### 5.4. ASPECTOS GENÉTICOS RELEVANTES

Existen diversos genes que cobran importancia por la posibilidad de producir mutaciones capaces de producir neoplasias como los melanomas. Entre ellos, destacamos (8):

- KIT: receptor de tirosina quinasa y KITL que dan lugar a la aparición de manchas blancas en la capa.
- TRP2 o DCT que produce la dilución del pigmento eumelanina.
- MITF, EDN3, EDNBRB, PAX3, SOX10, los cuales generan manchas blancas.
- BCL2 que da lugar a un encanecimiento del pelo.
- SNAI2 implicado en la presencia de manchas blancas y dilución de la capa.

Como hemos visto anteriormente, en la capa torda se produce un encanecimiento progresivo del pelo con la edad, es un fenotipo consecuencia de un gen con tipo de acción dominante. El pelo encanece, pero por el contrario la piel se mantiene pigmentada.

El gen responsable de ello, está localizado en el cromosoma 25 y la mutación consiste en una duplicación del gen STX17 o Syntaxin-17. El alelo mutado (G), es decir, el alelo con la duplicación, lleva a una mayor predisposición al desarrollo de melanomas. Hay que tener en cuenta que la hiperproliferación de melanocitos del folículo piloso puede causar una depleción prematura de las células madre y, por tanto, una despigmentación progresiva del pelo que no tiene que ver con el encanecimiento progresivo de estos animales.

Otro de los genes importantes en esta especie, es el gen White, W, el cual presenta una herencia autosómica dominante. W domina a w. Es el responsable del síndrome de despigmentación. En el caballo, el genotipo WW es letal y ocurre en los primeros estadios de la gestación. Cuando aparece, ocasionalmente el alelo W en homocigosis, enmascara la acción del resto de genes que intervienen en la coloración de la capa del caballo. Por otro lado, los animales que posean el alelo recesivo en homocigosis, ww, van a presentar la capa que esté determinada por los alelos de otros genes que intervengan en el color del mismo.

El gen Grey, G, es el responsable de la capa torda, es autosómico dominante, siempre que un animal posea un alelo G presentará la capa torda. Al igual que el anterior, este gen enmascara la acción del resto de los genes. Solo aquellos animales portadores del genotipo gg expresarán otros genes que influyen en la coloración del pelo.

Existen estudios que demuestran la existencia de una correlación entre la distribución de las lesiones como los melanomas con la hipótesis de una preexistencia de melanocitos que se activan en caballos tordos y producen una mayor cantidad de pigmento.

Todo ello podría explicarse ya que, como hemos visto, el fenotipo gris está causado por una duplicación en un intron (STX17) dando lugar a una mutación reguladora que actúa en cis, es decir, en un área de la molécula de ADN, la cual regula la expresión de un gen en el mismo cromosoma (5, 8, 10, 22).

## 5.5. ASPECTO MACROSCÓPICO Y MICROSCÓPICO

Macroscópicamente los melanomas presentan una clínica variable ya que el tiempo de presentación, la localización y su evolución influyen mucho.

De forma general, se presentan como masas nodulares infiltrativas, con similitud a placas, de diversos tamaños y de consistencia firme, pudiendo o no estar pigmentadas, alopécicas o ulceradas, con una apariencia rugosa e irregular.

El tamaño es uno de los factores más importantes, teniendo repercusión en el pronóstico. Melanomas con mayor dimensión suelen ser malignos frente a los pequeños que generalmente son benignos.

Microscópicamente también presentan mucha variación, la cual depende del grado de malignidad del proceso neoplásico. Aquellos como los melanomas dérmicos malignos, se caracterizan por tener gran diferenciación en el tamaño y en el núcleo de las células, acompañándose de figuras mitóticas, y apareciendo en gran medida células epiteloideas pleomórficas y redondas. Carecen de una delimitación del área tumoral definida y la pigmentación varía sin tener un patrón definido. (Anexo 1, ilustración 3)

Por otro lado, en los melanomas anaplásicos la actividad mitótica es muy elevada, acompañada de una invasión linfática y vascular. Es reseñable la presencia de células con dos núcleos y de forma poliédrica y pleomórficas como las anteriores.

Se ha descrito que los melanomas cutáneos equinos son principalmente de dos caracteres diferentes, como nódulos o como placas. Partiendo de esa diferenciación podemos realizar cierta clasificación histopatológica según sus características.

Por un lado, en los melanomas de tipo nodular encontramos una apariencia hemisférica, levantada de la superficie de la piel y de color negro-azulado. En cuanto al tamaño se pueden observar melanomas de 0,5 cm de diámetro hasta 10 cm. Si observamos su macroscopía se definen como masas tumorales muy pigmentadas, redondas y como ya se ha dicho, extruidas de la superficie de la epidermis afectando solo a la dermis. Entrando en la microscopía, dichas áreas pigmentadas son células posicionadas como un anillo concéntrico separadas por tejido conjuntivo.

Por otro lado, en los melanomas de tipo placas se observa que el diámetro de estos es mayor, llegando a alcanzar los 20 cm. Puede ocurrir que dichas placas infiltrativas se asocien a nódulos. En este caso, estos melanomas se caracterizan por las áreas pigmentadas en subdermis sin extrusión de la epidermis como los anteriores. La pigmentación es menor que

en los nodulares, pero presentaban melanocitos grandes, irregulares con núcleos de gran tamaño.

Si nos centramos en las características de los melanomas presentes en caballos tordos, se observan que están formados por células de diferentes tipos, tanto fusiformes, epiteloideas o mezcla de ambas. Seltenhammer (4) distinguió al realizar la histología tres tipos diferentes de melanomas; en primer lugar, de forma homogénea y generalmente con pseudocápsula, es decir, con áreas muy bien definidas, una pigmentación intensa y con asociación a glándulas sudoríparas apocrinas o anexos cutáneos, encontramos el melanoma benigno dérmico en caballos tordos. Por otro lado, el maligno se distingue porque los tamaños y núcleos de las células presentan mucha diversidad acompañándose de grandes figuras mitóticas junto con células pleomórficas en abundancia. La vascularización en este caso aumenta y se puede llegar a observar linfocitos activados.

Y, por último, está el melanoma equino, pero de capas sólidas, el cual es maligno anaplásico y posee la actividad mitótica más elevada acompañada de invasión vascular y linfática. Como en el caso anterior, las células poseen dos núcleos y son pleomórficas poliédricas o epiteloideas. Éstos pueden llegar a ulcerar la epidermis (3, 4, 21, 23).

## 5.6. TRATAMIENTO

De forma general, los melanomas dérmicos suelen ser lesiones discretas y solitarias como hemos explicado y se pueden extirpar quirúrgicamente. Por otro lado, la melanomatosis dérmica caracterizada por la presencia de muchas lesiones que se suelen fusionar en regiones genitales, no son curables quirúrgicamente y son mucho más propensos a metástasis interna.

Partiendo de esa base, nos encontramos ante diversas posibilidades de tratamiento:

### 1. Quirúrgica:

En primera instancia, está recomendada en aquellos tumores menores de 3 cm o cuando hay menos de 15 nódulos en zonas accesibles, ya que, por el contrario, en zonas más complicadas la criocirugía sería una mejor opción con 2-3 sesiones anuales.

Si nos encontramos ante nódulos solitarios en su primera etapa evolutiva, la mejor decisión es la escisión del mismo lo antes posible.

Esta técnica es una opción que se plantea cuando no hay presencia evidente de procesos metastáticos en los nódulos linfáticos. Diversos estudios demuestran que no existe regeneración del tejido maligno durante los siguientes treinta meses a no ser que la escisión

se realice demarcando parcialmente, en tal caso existe una alta probabilidad de que se regenere(10).

## 2. Farmacológica:

El 2,4-Dinitro1-Clorobenceno (DNCB) es un producto farmacológico que combate los procesos tumorales melanocíticos, pero se administra de forma tópica por lo que para aquellas zonas complicadas no resulta muy efectivo. Como presenta baja solubilidad se administra con dimetilsufoxico (DMSO), de tal forma que se logra elevar la solubilidad y así se puede usar como inyección intratumoral (10).

La Cimetidina es un antagonista del receptor H<sub>2</sub> de histamina, presenta propiedades antineoplásicas que pueden mejorar la supervivencia en animales con melanoma porque la histamina es un factor de crecimiento potencial para las células de melanoma, implicada en la regulación de la angiogénesis y un inhibidor de la respuesta inmune.

La cimetidina también ha demostrado inhibir la expresión de E-selectina, lo que resulta en una disminución de la extravasación de las células tumorales. Da buenos resultados apreciándose a las 2-7 semanas. Se utiliza una posología de 2,5 mg /k PV, cada 8 horas, por vía oral, durante 2 a 12 meses, reduciéndose desde un 50 a un 90% el número y el tamaño de los melanomas. Posteriormente se utiliza una dosis de mantenimiento la cual es menor que la que se utiliza para el tratamiento inicial. También se usa como tratamiento coadyuvante a la cirugía o quimioterapia intralesional.

Enfoques terapéuticos más recientes han combinado la extirpación o citorreducción quirúrgica con modalidades de tratamiento adicionales que incluyen cisplatino. Dado que el Cisplatin es un compuesto de metal pesado que inhibe la síntesis de ADN, en el mercado se utilizan perlas biodegradables con cisplatino para reducir el riesgo del operador. Este compuesto es capaz de resolver completamente el tumor durante al menos 2 años en los caballos tordos. El cisplatino solo es adecuado para tratar melanomas con un efecto de masa o lesiones tempranas antes de la metástasis (9, 18).

## 3. Inmunología:

Actualmente se están llevando a cabo estudios con vacunas experimentales compuestas de péptidos adyuvantes capaces de estimular a las células T contra la tirosinasa funcional ya que, las células de los melanomas presentan una alta cantidad de moléculas de tirosina que

no se encuentran en las células normales. Con esta vacuna, el propio organismo eliminaría las células cancerosas con gran cantidad de tirosina sin afectar a las normales. A día de hoy, se ha utilizado para ello una vacuna comercial aprobada por la FDA estadounidense para perros que sensibiliza al organismo contra la tirosinasa. Se desconoce la eficiencia de esta vacuna, pero en los resultados preliminares se observa que todos los animales vacunados presentaban respuesta inmune a ella, desarrollando niveles de anticuerpos antitirosinasa adecuados sin producir efectos adversos. (24)

Por otro lado, mediante la inmuoestimulación inespecífica, encontramos la implantación subcutánea autóloga de tejido sarcoideo que ha tenido éxito en estudios con un pequeño grupo de caballos. Este tratamiento a pesar de no haber presentado efectos adversos, sigue en fase de estudio (19).



## 6. CONCLUSIONES GENERALES / GENERAL CONCLUSIONS

### CONCLUSIONES GENERALES

**PRIMERA:** los melanomas son uno de los principales procesos neoplásicos epidérmicos que aparecen en la especie equina; siendo la zona perineal y anal la localización preferente de los mismos.

**SEGUNDA:** en los melanomas, existe una relación genética basada en el color de la capa donde cobra importancia la prevalencia de aparición y la malignidad del mismo. Por un lado, existe una alta prevalencia en caballos tordos, pero con un pronóstico favorable, compatible con la vida; y por otro, en caballos de capas sólidas, mayor malignidad, pero con una prevalencia menor.

**TERCERA:** el conocimiento de las causas de aparición de los melanomas y de su evolución durante la vida del animal, hacen que actualmente se sigan investigando vacunas que puedan favorecer o eliminar los factores desencadenantes del melanoma.

### GENERAL CONCLUSIONS

**FIRST:** melanomas are one of the main epidermal neoplastic processes that appear in the equine species; being the perineal and anal area the preferred location of the same.

**SECOND:** in melanomas, there is a genetic relationship based on the colour of the layer is relevant in the prevalence of appearance and malignancy. On one hand, there is a high prevalence in thrush horses but with a favourable prognosis, and on the other hand, in horses with solid layers' greater malignancy but with a lower prevalence is observed.

**THIRD:** the knowledge of the causes of the appearance of melanomas and their evolution during the animal life favours the investigation on vaccines that favour or eliminate the factors that trigger them.

## 7. VALORACIÓN PERSONAL

La realización de este trabajo me ha permitido profundizar en un tema que siempre había despertado mi curiosidad, tanto como estudiante de veterinaria como por ser aficionada al deporte de la hípica y haber tenido un caballo de capa torda con melanomas.

Realizar este trabajo me ha permitido desarrollar otras competencias transversales, como la búsqueda de información científicamente fiable y la mejora en mi nivel de inglés.

Ha sido una experiencia muy gratificante, a nivel académico y a nivel personal ya que pongo fin a una etapa de mi vida trabajando sobre los animales que más me apasionan.

Por último, agradecer a mi tutora Cristina Acín por la disponibilidad y entrega que ha tenido conmigo durante todos estos meses y a mi familia por darme la oportunidad de estudiar esta carrera y apoyarme en todo momento.

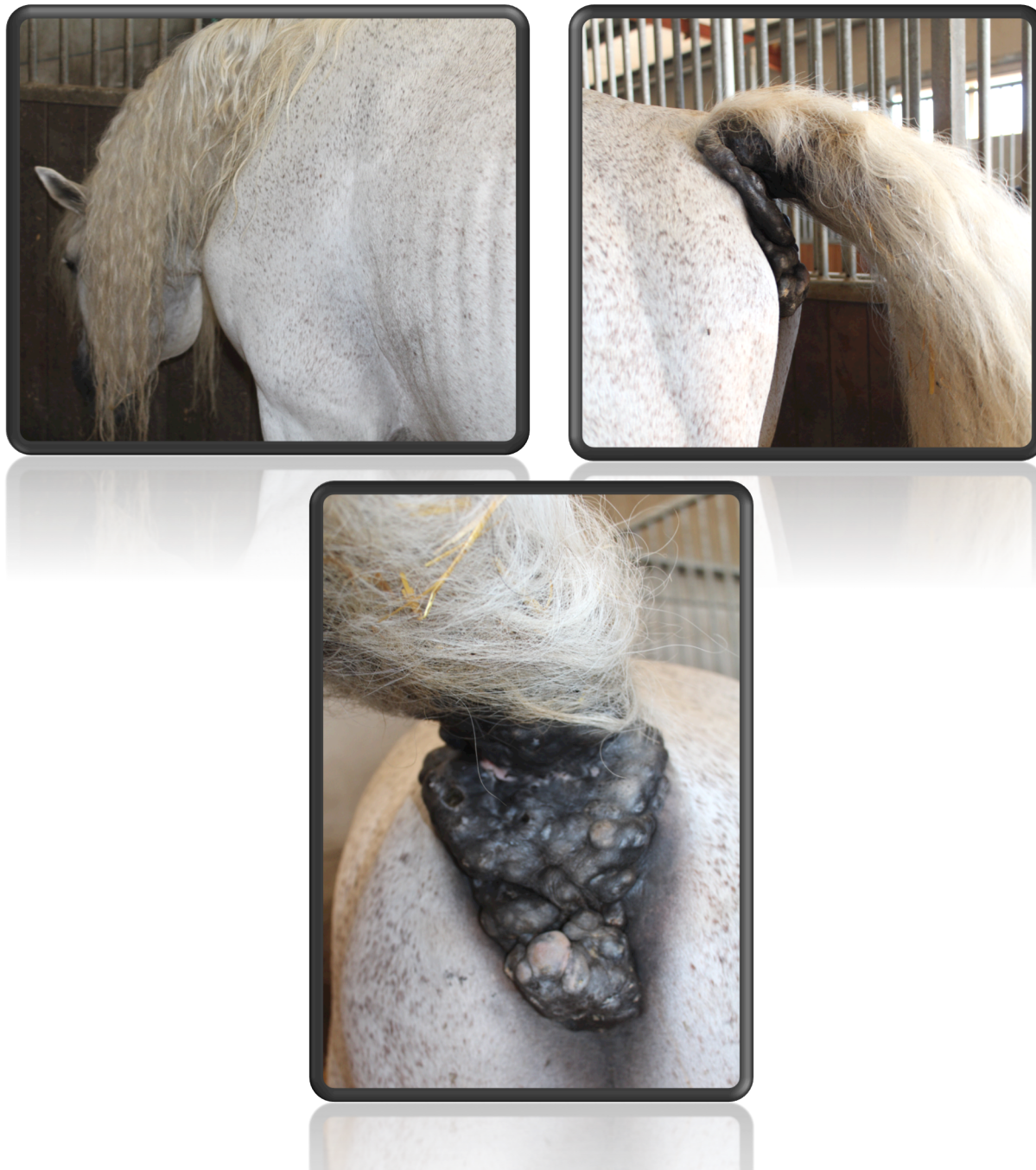
## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Rupert W. Neoplasia. *The Spread of Tumors in the Human Body*. 1952. Available from (12/09/2018): <https://es.wikipedia.org/wiki/Neoplasia>
2. Raskin RE, Meyer DJ. *Citología Canina y Felina*. Multimédic. 2010. 29-78.
3. Colahan TP, Mayhew GI, Merritt MA, Moore NJ. *Medicina y Cirugía Equina*. Inter-Medi. 1998. 335-356.
4. Seltenhammer MH, Simhofer H, Scherzer S, Zechner P, Curik I, Sölkner J. *Equine melanoma in a population of 296 grey Lipizzaner horses*. *Equine Vet J* 2010, 35(2): 153–157. Available from (12/09/2018): <http://doi.wiley.com/10.2746/042516403776114234>
5. Rodriguez OIG. *Análisis de la expresión del Gen WT1 en el Melanoma Equino*. 2015, 1:1–55. Available from (12/09/2018): <http://eprints.uanl.mx/9700/1/1080215176.pdf>
6. Rioja CM. *Oncología equina : Tratamientos oncológicos. Comparativa con la especie canina* . equisan.
7. Sponenberg DP. *Equine Color Genetics*. Iowa State. 2003, 3-11.
8. Astiz CS. *La Reseña Bases Y Procedimiento*. PUZ. Zaragoza; 2017, 53-224.
9. Astiz CS. *Atlas Mundial de Etnología Zootécnica*. Servet editorial; 2011. 42-80.
10. Silva B, Escárate P. *Neoplasias melanocíticas en animales domésticos*. *Rev Med Vet y Zootec Univ Tolima*. 2005, 52: 64–68.
11. Cardona JA. *Estudio clínico, histopatológico e histoquímico del melanoma cutáneo en caballos*(*Equus ferus caballus*) del Departamento de Córdoba, Colombia. *RecFacCsVets*. 2016, 57: 22–31.
12. Cabañas AL. *Tumores en Équidos de Carga y Tracción*. In: Congreso Internacional de Medicina y Cirugía Equina. 2010. 153–160.
13. Merlo EM. *Introducción al Diagnóstico en Oncología Equina*. *Rev Complut Ciencias Vet*. 2012, 88–98.
14. La sierra Clínica Equina. *Sarcoide equino*, 2012. Available from (12/09/2018): <http://clinicaequinalasierra.com/2012/05/sarcoide-equino/>
15. Udiz RR. *Carcinoma de Células Escamosas en Caballo*. *Vision Veterinaria*. 2007.
16. Viñuela P, Perkins J, Perez D. *Carcinoma de células escamosas en equinos*. *Fac Ciencias Vet UNCPBA*. 2016, (7): 1–9. Available from (12/09/2018): [http://www.ridaa.unicen.edu.ar/xmlui/bitstream/handle/123456789/1270/Viñuela%](http://www.ridaa.unicen.edu.ar/xmlui/bitstream/handle/123456789/1270/Viñuela%20et%20al%202016.pdf)

- 2C Pablo.PDF?sequence=1&isAllowed=y
17. Marin M. *Melanomas en Caballos*. 2017. Available from (12/09/2018):  
<https://www.veterinarioequinomarinzaporta.com/portfolio-page/item/melanomas-en-caballos/81>
  18. Yeguada los monteros. 2016. Available from (12/09/2018):  
<http://www.yegualadosmonteros.es/es/noticias-7/veterinaria/370-melanomas-los-tumores-en-la-piel-de-los-caballos.html>
  19. Metcalfe LV, O'Brien PJ, Papakonstantinou S, Cahalan SD, McAllister H, Duggan VE. *Malignant melanoma in a grey horse: Case presentation and review of equine melanoma treatment options*. Ir Vet J. 2013, 66(1):1–5.
  20. Fossati LM. *Melanoma de tipo animal*. 2010, 1–5. Available from (12/09/2018):  
[http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S0001-7310\(12\)00399-7.pdf](http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/eop/S0001-7310(12)00399-7.pdf)
  21. Bengtström J. *Cutaneous Melanoma in the Grey Horse*. Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap 2011, 1–13.
  22. Bartolomé E, Azor, P, Gómez MD, Peña F. *La determinación genética del color de la capa en el caballo : Bases y aplicación al caballo de la raza Pottoka* . 2008, 1–38.  
Available from (12/09/2018): <http://pottoka.info/lapottoka/libro.php?id=es>
  23. Smith SH, Goldschmidt MH, McManus PM. *A Comparative Review of Melanocytic Neoplasms*. Vet Pathol 2016, 651–678.
  24. Phillips J. *Un estudio con una vacuna de ADN contra el melanoma equino muestra buenos resultados*. 2013. Available from:  
<https://argos.portalveterinaria.com/noticia/8187/actualidad/un-estudio-con-una-vacuna-de-adn-contra-el-melanoma-equino-muestra-buenos-resultados.html>

## 9. ANEXOS

### ANEXO 1

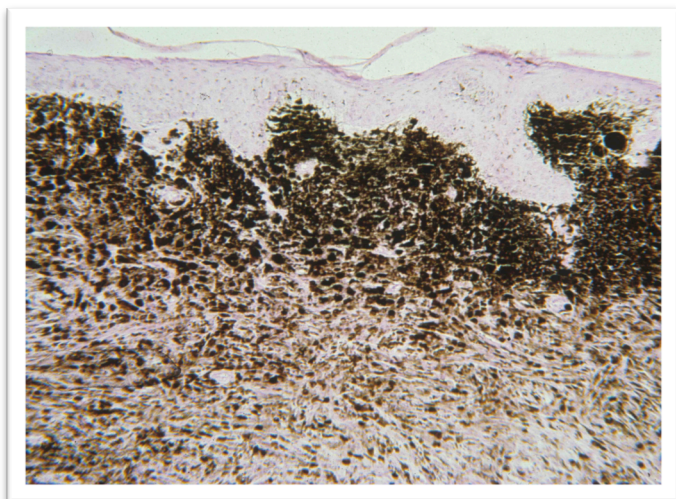


*Imagen 1: Caballo: Mendoza, 22 años, tordo. Aspecto macroscópico del melanoma cutáneo. Imágenes tomadas en el Centro Ecuestre Ruiseñores por Mireya Melero.*



*Imagen 2. Otras localizaciones de melanomas. (17, 18)*





*Imagen 3. Aspecto histológico del melanoma cutáneo. (10X) Imágenes tomadas por la Unidad de Histología y Anatomía Patológica del Departamento de Patología Animal de la Universidad de Zaragoza.*